

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1938

THÈSE

No

511

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Docteur Amélie CHAMINADAS

née le 18 septembre 1900, au Monteil-au-Vicomte (Creuse)

**Contribution à l'étude
de la distribution du Bismuth
dans l'organisme**

Président : M. GOUGEROT, Professeur

IMPRIMERIE RISCH ET GILLMANN

10, BOULEVARD KELLERMANN

PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Docteur Amélie CHAMINADAS

née le 18 septembre 1900, au Monteil-au-Vicomte (Creuse)

**Contribution à l'étude
de la distribution du Bismuth
dans l'organisme**

Président : M. GOUGEROT, Professeur

IMPRIMERIE RISCH ET GILLMANN

10, BOULEVARD KELLERMANN

PARIS

LE DOYEN. TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Iéon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie.	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeuthique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeuthique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE. . . Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (Justin). Hydrologie.
 BOULIN. . . . Pathologie médicale.
 BULLIARD . . . Histologie.
 CATHALA. . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON . . . Physique.
 FEY. Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD . . Parasitologie.
 GASTINEL . . Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES . Pathologie médicale.
 GIROUD . . . Histologie.
 HAGUENAU . Pathologie médicale.
 HALPHEN . . Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD . . . Pharmacologie.
 HUGUENIN. . Anatomie pathologique.
 JOANNON. . . Hygiène.
 LACOMME . . . Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER. . . . Parasitologie.
 LELONG . . . Pathologie médicale.
 LEMAIRE. . . Pathologie expérimentale.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY. . Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÈNÉGAUX. . Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET. . Pathologie médicale.
 MOREAU . . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN . . Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE. Médecine légale.
 PORTES. . . . Obstétrique.
 RENARD . . . Ophtalmologie.
 RICHET. . . . Physiologie.
 SANNIÉ. . . . Chimie biologique.
 SÈNÈQUE. . . Pathologie chirurgicale.
 TROISIER. . . Pathologie expérimentale.
 TURPIN. . . . Pathologie médicale.
 VIGNES. . . . Obstétrique.
 WILMOTH . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE . . Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET. . . Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. . Physiologie.
 GUENIOT. . . Obstétrique.
 HEITZ-BOYER. Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS. Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER. . . Obstétrique.
 SCHWARTZ. . Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL . Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE . . .	} Clinique médicale	BASSET	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DÜVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR VALLERY- RADOT			
SÉZARY			

MM.	
ÉGALLE	} Clinique obstétricale
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé . .	Éducation physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie
WEIL-HALLÉ	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

**Contribution à l'étude
de la distribution du Bismuth
dans l'organisme**



A LA MÉMOIRE DE MA FAMILLE
MON PÈRE, MA MÈRE, MON FRÈRE, MA SŒUR

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA FAMILLE ET MES AMIS

*En souvenir de la vive sym-
pathie qu'ils m'ont tou-
jours témoignée.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

Président de cette thèse

Professeur de clinique des maladies cutanées
à la Faculté de Médecine de Paris,

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Officier de la Légion d'honneur

*Dont j'ai été l'externe et qui
m'a toujours témoigné
une grande bienveillance.
Je le remercie de m'avoir
fait l'honneur d'accepter
la présidence de ma thèse
et le prie de trouver ici
l'hommage de ma vive re-
connaissance.*

A MESSIEURS

LE DOCTEUR PAUL BLUM,
Ancien Chef de Clinique,
Assistant à l'Hôpital Saint-Louis,
Chevalier de la Légion d'honneur

LE DOCTEUR A. PATTE,
Ex-Chef de Clinique

*Qui m'ont inspiré le sujet de
cette thèse et m'ont guidé
de leurs conseils. Qu'ils
veuillent bien trouver ici
l'hommage de ma recon-
naissance et de ma respec-
tueuse affection.*

INTRODUCTION

Quoique de date récente (1921) dans le traitement de la syphilis, la bismuthothérapie a donné lieu à de nombreux travaux concernant la toxicité du bismuth qui ont permis, quoique d'une manière bien approximative, de se rendre compte de son élimination et de sa distribution dans l'organisme.

Malgré cela, nous avons pensé qu'il serait intéressant, tant au point de vue thérapeutique que scientifique, d'entreprendre une série d'expériences permettant de se rendre compte de la distribution du bismuth dans les organes jouant un rôle primordial en pharmacodynamie ainsi que de la teneur du sang de ce métal durant le laps de temps considéré comme étant indispensable pour l'élimination du bismuth.

Toutes nos expériences se sont échelonnées sur le temps « 72 heures » qui sépare deux injections au cours d'une cure bismuthique : « deux injections par semaine ». De ce fait, nous avons pu, grâce à une méthode très précise que nous exposerons au cours de cet ouvrage, mettre en évidence la quantité de bismuth métal contenue dans : le foie, les reins, le cœur, le cerveau et le sang des animaux soumis à ces expériences.

Nos travaux ont porté sur deux ordres d'expériences dont nous donnerons les détails dans un chapitre spé-

cial. Pour la première série, nous avons employé un sel bismuthique hydro-soluble ou solution aqueuse à dose thérapeutique.

Au contraire, pour la deuxième série, nous avons intoxiqué les animaux avec deux produits différents, l'un des animaux a été intoxiqué avec la solution précédente, l'autre avec un sel bismuthique liposoluble.

De ces travaux, nous avons pu tirer quelques conclusions touchant la bismuthothérapie. Cependant, ils ne constituent qu'une bien faible adéquation à d'autres travaux identiques susceptibles d'être faits ultérieurement sur de plus vastes expériences.

Ici, nous remercions les docteurs Paul BLUM et A. PATTE qui ont inspiré ces recherches et nous ont guidé dans ce travail qui a été fait au Laboratoire Municipal, grâce à M. KING, Directeur général, et en collaboration avec M. DIGAUD, Chimiste principal du Laboratoire, que nous remercions de sa collaboration.

ÉVOLUTION DE LA BISMUTHOTHÉRAPIE

La bismuthothérapie n'est pas aussi récente qu'on pourrait le croire : en effet, elle était en usage au « siècle galant » où elle fut employée par ODIER en 1768.

Depuis plusieurs essais pour l'introduction du bismuth dans l'arsenal thérapeutique furent tentés, tant en chirurgie qu'en médecine. Mais ils furent successivement abandonnés, car ils s'accompagnèrent de fâcheux incidents et accidents.

Cependant, l'idée que le bismuth pouvait être usité en thérapeutique ne fut pas abandonnée. En 1889, MASUCCI, REYNOLD conseillèrent l'emploi du bismuth dans le traitement de la syphilis secondaire et tertiaire. Leurs essais aussi vagues qu'imprécis n'eurent aucune suite.

Par contre, à la même époque (1889), BALZER en collaboration avec PORTES, entreprenait (Laboratoire Dastre à la Sorbonne) l'étude de l'action physiologique du bismuth sur le chien, il montra la toxicité de ce métal sur cet animal et en donna une description qui étonne par sa précision. Il conseilla son emploi en syphilis humaine.

Malheureusement, une kératite interstitielle survenue malencontreusement sur un animal en expérience,

fit abandonner le projet de BALZER. Cette kératite fut considérée comme étant d'origine bismuthique.

L'étude du bismuth et son application en syphiligraphie furent reprises en Allemagne en 1908 par UHLENUTH. En 1913, par EHRLICH et KARRER ; leurs travaux n'eurent pas plus de succès que les précédents.

En 1916, SAUTON et ROBERT reprirent les travaux sur le bismuth et montrèrent le pouvoir spirillicide et trypanocide de ce métal et en particulier celui du tartrobismuthate de sodium et de potassium. La guerre empêcha ces deux jeunes élèves de l'Institut Pasteur de continuer leurs travaux.

Dès lors, l'étude du bismuth et son application en syphilis devait être abandonnée jusqu'en 1921 où elle fut reprise par MM. SAZERRAC et LEVADITI. En fait, ceux-ci ne firent que continuer les travaux et les idées de SAUTON et ROBERT. En effet, les conclusions que ces savants tirèrent de leurs travaux leur permirent d'annoncer que le bismuth pouvait constituer un puissant antisyphilitique. Mais le véritable père de la bismuthothérapie est BALZER.

MM. SAZERRAC et LEVADITI affirmèrent le pouvoir trépanomicide rapide du tartrobismuthate de sodium et de potassium. Leurs premiers essais chez l'homme ne furent pas très heureux, ils furent suivis de fâcheuses complications. Dégus par ces résultats inattendus, ces auteurs cherchèrent à modifier leur préparation. A la place d'une solution saline injectable sous la peau, ils utilisèrent une préparation en suspension huileuse du même dérivé bismuthique. « L'idée de l'emploi de composé bismuthique insoluble en suspension huileuse fut la clef de voûte de ce qui devint par la suite la bismuthothérapie de la syphilis. »

Désormais, la bismuthothérapie antisypilitique était créée, il ne restait plus qu'à en faire son application chez l'homme.

Ce fut MM. L. FOURNIER et GUÉNOT (1921), à l'Hôpital Cochin, qui furent chargés de ce soin. Les expériences ne furent pas décevantes, car les résultats cliniques confirmèrent les données scientifiques et montrèrent que la thérapeutique sypilitique était dotée d'un remède puissant.

Si tous s'inclinèrent en présence des faits cliniques qui ne prêtèrent à aucune discussion, il n'en fut pas de même pour le choix des dérivés bismuthiques qui vinrent rapidement grossir l'arsenal thérapeutique de la syphilis.

Il nous semble qu'il soit tout à fait illusoire de passer en revue les différents sels de bismuth usités dans le traitement de la syphilis. Nous signalerons simplement la classification de M. LEVADITI qui considère quatre groupes bismuthiques :

1° Bismuth métallique : où le bismuth métal n'est pas incorporé dans une molécule organique ou anorganique, il est employé en suspension fine dans une solution isotonique, soit à l'état colloïdal, soit associé au mercure, constituant alors un amalgame de mercure en suspension huileuse ;

2° Les sels organiques de bismuth : comprenant les tartrobismuthates de sodium et de potassium acides et neutres, citrate ammoniacal, lactate soluble, sous-gallate, benzoate, salicylate, etc... ;

3° Les sels minéraux de bismuth : hydroxydes insolubles, iodure soluble, etc... ;

4° Dérivés bismuthiques alcaloïdes, iodoquinatés sur-tout : usités en suspension huileuse.

Par contre, nous ne saurions, sans altérer cet ouvrage, passer sous silence les propriétés des dérivés bismuthiques susceptibles de prendre place dans le traitement de la syphilis.

En effet, c'est grâce à la connaissance des propriétés chimiques et physiques du bismuth que la technique de la bismuthothérapie a pu être établie sur un critère parfaitement défini.

Les premières permettant de connaître non seulement la molécule de bismuth mais aussi sa teneur en bismuth métal, ont permis de mettre en évidence la toxicité de ce métal, les secondes non moins importantes sont à l'origine non seulement des préparations bismuthiques, mais aussi de la fameuse querelle des partisans des sels solubles et des partisans des sels insolubles. Cette querelle qui ne s'éteindra certainement jamais, n'est pas moins ancienne que la bismuthothérapie.

QUERELLE DES SELS SOLUBLES ET DES SELS INSOLUBLES

Nous avons vu que, dès les premières tentatives d'essai en thérapeutique humaine, M. LEVADITI rejeta catégoriquement les sels solubles et se rallia aux dérivés insolubles dont il conseilla l'emploi en suspension huileuse. « A notre avis, dit-il, c'est une des circonstances qui ont le plus contribué au succès du bismuth comme médicament antisyphilitique. »

« Par contre, ajoute-t-il, les dérivés solubles se prêtent mal à l'injection intramusculaire ou sous-cutanée, la douleur et les réactions locales qu'ils provoquent les ont fait abandonner par la plupart des praticiens. On a été obligé de recourir à la voie intraveineuse, voie dangereuse par suite de la toxicité du bismuth injecté dans la circulation générale, méthode souvent défectueuse à cause de l'élimination rapide du métal et des accidents immédiats qu'elle provoque.

Autour des idées émises par MM. SAZERRAC et LEVADITI, se groupèrent la majorité des opinions. Ainsi, durant plusieurs années, les dérivés insolubles furent à l'honneur dans la bismuthothérapie.

Les arguments permettant d'affirmer la supériorité des sels insolubles furent certes solides. Injectés dans le muscle, les sels de bismuth en contact avec les matières protéiques se solubilisent et constituent une combinaison protéo-bismuthique stable et non réversible (LEVADITI et S. NICOLAU) ayant une action spirillicide et trépanomicide. Ce phénomène biochimique duquel dérive le pouvoir antisypilitique du bismuth englobe les dérivés solubles et les insolubles. La supériorité des insolubles dérive de leur comportement spécial en présence du muscle. Une minime partie seulement d'un sel insoluble introduit dans le muscle est transformée en substance « protéo-bismuthique » qui, lancée dans le courant circulatoire, est distribuée dans les différents organes. Par contre, la plus grande quantité du bismuth métal reste sur place, il s'enkiste dans le muscle où il va constituer un réservoir d'une substance antisypilitique permettant à l'organisme d'y puiser au fur et à mesure de ses besoins. De ce mode de comportement du bismuth-métal vis-à-vis des tissus, il résulte une élimination minime, mais lente, progressive et continue, d'où une imprégnation permanente de l'organisme d'un remède trépanomicide. Enfin, le rein, si sensible au cours d'une décharge massive de ce métal, aura le maximum de chances de n'être pas touché.

Des travaux ultérieurs ne firent que confirmer ces arguments, les expériences furent faites sur les lapins porteurs de lésions scrotales syphilitiques.

Dans le muscle injecté avec une préparation d'un dérivé insoluble, le bismuth fut trouvé en grande quantité, « des semaines et même des mois après les injections ». Par contre, la quantité de bismuth métal trouvé au niveau des lésions ne fut que de l'ordre de quelques microgrammes (4 à 5 au maximum). « Il en

résulte qu'en réalité quelques milligrammes de bismuth-métal résorbés par kilogramme d'animal doivent suffire pour déclencher l'effet thérapeutique constaté. »

Les sels solubles donnent des résultats tout à fait opposés au niveau des muscles, « une imprégnation massive des tissus, alors qu'une minime partie seulement du sel introduit précipite. » Les reins indemnes pour les sels insolubles sont ici profondément lésés. « L'absorption et l'élimination métallique étant massives, le filtre rénal s'en ressent. »

De l'ensemble de ces travaux, les auteurs aboutissent aux conclusions suivantes : « La résorption du bismuth administré par voie intramusculaire est fonction de sa solubilité, alors que les dérivés insolubles persistent pendant fort longtemps dans le muscle injecté et ne se résorbent que lentement et progressivement, les composés solubles sont assimilés rapidement et ne donnent lieu qu'à un dépôt métallique insignifiant. L'élimination brusque et massive de ces dérivés peut provoquer des altérations rénales, altérations totalement absentes chez les animaux traités par un sel bismuthique insoluble, même lorsque ce dernier est administré à des doses supérieures. »

Enfin, ces travaux ayant porté sur l'étude de la réaction musculaire, montrèrent l'existence d'un dépôt bismuthique intervenant pour une grande part dans l'efficacité du bismuth en syphilis. « Ce dépôt bismuthique est incomparablement plus abondant lorsqu'on se sert des sels bismuthiques insolubles, le tissu musculaire retient ces sels pendant de longs mois et ne les libère qu'avec lenteur. L'organisme se trouve ainsi continuellement en présence de quantités relativement minimales d'un composé organo-métallique à bismuth

disséminé, composé dont l'élimination progressive respecte l'intégrité fonctionnelle du filtre rénal.

« Or, ces quantités minimales suffisent pour assurer à chaque instant la destruction du tréponème. »

*
**

Malgré l'opinion si formelle des divulgateurs de la bismuthothérapie pour les sels insolubles, il se trouva quelques partisans pour les sels solubles.

MM. POMARET et DIDRY étudiant (Laboratoire de Janselme) le parallélisme de la toxicité et de l'acidité des sels solubles de mercure et de bismuth mirent en évidence leur supériorité : vitesse d'ionisation plus grande, action plus rapide et plus constante tout en usant des doses inférieures à celles des sels insolubles, enfin une grande facilité de contrôler leur élimination et leur teneur de l'organisme en bismuth-métal.

Des faits cliniques apportés par M. MILIAN qui fut un grand partisan des sels solubles, confirmèrent ces données scientifiques. « La clinique m'a paru donner des résultats comparables à ceux que M. POMARET a obtenus expérimentalement. J'emploie dans mon service, depuis plusieurs mois, un sel de bismuth soluble qui, à dose égale de bismuth-métal, m'a paru donner, en injections sous-cutanées, des résultats supérieurs à ceux des sels insolubles. »

Enfin, l'opinion émise par M. LEVADITI affirmant la nécessité de la présence d'un dépôt bismuthique dans le muscle pour obtenir des résultats thérapeutiques

avec le bismuth allait être largement battue en brèche par les travaux de certains auteurs qui étudièrent les inconvénients qui vinrent émailler les succès cliniques de la bismuthothérapie. M. Marcel PINARD étudiant la rétention bismuthique trouvée dans le muscle plusieurs années après le traitement bismuthique, déclare : « Ce point a une importance considérable, car, pendant ce temps, le malade n'étant pas traité, il nous est arrivé souvent de voir des réactions sérologiques négatives auparavant devenir positives au cours du traitement par certains oxydes de bismuth ».

L'absence totale ou incomplète des sels de bismuth due à l'accumulation ne furent pas les seuls méfaits qui leur furent amèrement reprochés. Sous l'influence d'une affection quelconque, voire même spontanément, par un processus qui nous échappe, il peut se « produire (M. GUGEROT) des décharges massives dont on n'est pas le maître et qui peuvent être dangereuses en cas d'accident bismuthique ».

Certains syphiligraphes furent moins éclectiques ; établissant leur jugement sur de plus justes mesures, ils reconnurent les avantages et les inconvénients des différents dérivés bismuthiques qu'ils avaient alors à leur disposition.

M. GUGEROT, tout en reconnaissant les méfaits des sels insolubles, leur attribue quelques avantages. Cependant, il se rallie aux sels solubles qu'il considère comme étant « la médication de choix des cas d'urgence et surtout de tous les fragiles ».

Par là il se rapproche des idées de LORTAT-JACOB qui attribua une grande priorité aux sels solu-

bles dans les cas de syphilis florides à marche rapide et rebelles aux arsenicaux qui en réalité restaient pour cet auteur la médication de choix de la syphilis.

*
**

Durant ce temps allait apparaître la série des campho-carbonates : bismuth soluble dans l'huile, auxquels se rallièrent la majorité des opinions.

M. GIRARD en 1924 (Laboratoire de Fourneau) prépara un dérivé bismuthique soluble dans l'huile (iodo-bismuthate de trycéthylamine) dont il essaya l'effet clinique. Ses travaux ayant été abandonnés furent repris par des auteurs allemands dont les travaux scientifiques et cliniques parurent de 1925 à 1927. Dès lors, l'étude des liposolubles (campho-carbonate de bismuth et carboxyéthyl-méthyl-monoate-basique de bismuth) fut reprise en France.

Expérimentalement, M. LEVADITI et ses collaborateurs étudièrent la toxicité, le mode d'élimination et l'action thérapeutique de ces dérivés bismuthiques. De leurs travaux, ces auteurs tirèrent les conclusions suivantes : « Le bismuth liposoluble constitue un trait d'union entre les sels bismuthiques solubles et les dérivés insolubles, il se rapproche des premiers par la rapidité de sa résorption et de son activité trépanomicide ; il se superpose aux seconds quant à la création d'un dépôt local dont l'assimilation progressive et totale assure une action plus rapide, profonde et durable. »

L'application clinique confirma les résultats expérimentaux de M. LEVADITI et aboutit aux mêmes conclusions que les travaux des auteurs allemands, « puissance d'action, rapidité d'action paraissent être le pro-

pre des bismuths liposolubles comparés aux autres préparations, c'est là une supériorité nette sur les sels insolubles qui, s'ils guérissent, n'y parviennent que plus lentement ».

Les liposolubles qui allaient prendre la première place dans le traitement de la syphilis par le bismuth, constituent la deuxième étape de la bismuthothérapie.

Parmi les nombreux divulgateurs des sels bismuthiques pouvant prendre place dans le traitement de la syphilis, M. FLANDIN, tout en se ralliant aux sels solubles, semble être le véritable « mentor » de la bismuthothérapie.

Toujours à la recherche d'une préparation bismuthique parfaite, il essaie sans parti pris les différents produits bismuthiques et annonce « qu'un progrès a été réalisé au moyen des préparations oléo-solubles ».

En 1936, expérimentant cliniquement un dérivé bismuthique soluble (iodure double de bismuth et de sodium), il déclare que l'activité thérapeutique de ce corps marque certainement un progrès dans la bismuthothérapie. « La tolérance remarquable des malades de tout ordre, l'absence de tout accident nous ont prouvé que le médicament était particulièrement maniable ; mais, en plus, nous avons vu les lésions disparaître avec une telle rapidité, nous avons vu les réactions sérologiques revenir si vite à la normale que nous nous demandons si ce dérivé bismuthique ne réalise pas dans le traitement de la syphilis un nouveau et considérable progrès même par rapport aux composés arsenicaux les plus actifs. »

M. Clément SIMON qui, avec enthousiasme, a opté successivement pour les insolubles et les liposolubles, se range du côté de M. FLANDIN et annonce qu'à coup

sûr une nouvelle ère s'ouvre dans la bismuthothérapie. Cette ère s'est démontrée ouverte par la naissance d'un certain nombre de produits hydrosolubles. Cette floraison des hydrosolubles pourrait faire craindre que l'on voie se reproduire les accidents d'intolérance et d'intoxication qui avaient fait rejeter les hydrosolubles à l'origine de la bismuthothérapie.

Si ce rapide aperçu de l'évolution bismuthique ne nous permet pas d'apporter une opinion formelle sur la bismuthothérapie, par contre, il nous permet de penser combien serait avantageux un composé bismuthique dont la teneur en bismuth-métal serait le plus près possible de la dose thérapeutique qui, en fait, semble infinitésimale (LEVADITI) et excluant les inconvénients ci-dessus. D'une part, l'organothérapie et, en particulier, l'hépatothérapie que certains travaux ont fait associer à la bismuthothérapie (M. Paul BLUM) font prévoir la disparition de l'écueil intoxication et intolérance et promettent d'accroître l'efficacité des doses infinitésimales.

*
**

L'intérêt qu'a suscité l'apparition du bismuth dans la pharmacopée antisyphilitique a largement débordé le cadre médical.

Les chimistes, tout en s'ingéniant à découvrir de nouveaux produits bismuthiques, ont fait de nombreux travaux concernant la toxicologie du bismuth. Parmi ceux-ci, les travaux de M. FAVRE et ses Collaborateurs y constituent un sérieux appendice. En fait, l'étude toxicologique du bismuth permettant de se rendre compte de son élimination et de sa distribution rensei-

gne sur certains points utiles de la pharmacologie des sels de bismuth, aussi nous ne saurions suffisamment encourager ces travaux contribuant dans une large part à la perfection de la bismuthothérapie.

MM. FABRE et PICON ont étudié successivement la toxicologie des sels solubles et des sels insolubles de bismuth.

Le lapin et le chien ont été les animaux qui leur ont servi d'expérience.

Nous n'exposerons pas ici leur technique de dosage. Nous renvoyons le lecteur aux travaux des auteurs. Ces auteurs ont d'abord étudié la toxicologie d'un sel liposoluble (campho-carbonate de bismuth) qui fut introduit par voie intramusculaire, celle usitée en clinique, et par voie intraveineuse purement expérimentale.

Les résultats de ces travaux montrent que le foie et les reins sont les organes qui contiennent le plus de bismuth. Le foie fixe davantage le bismuth-métal que le rein chez les animaux où l'intoxication est lente (IM). L'inverse se produit chez les animaux où l'intoxication est rapide (IV). « Quel que soit le mode d'administration, disent ces auteurs, le bismuth introduit dans l'organisme sous forme de solution huileuse, le campho-carbonate de bismuth se fixe donc en grande quantité sur le foie et le rein ; le cerveau même, après un traitement prolongé, n'en retient qu'une petite partie ; dans le sang, qui conduit le bismuth aux organes, on en retrouve une notable quantité. »

L'étude de la toxicologie des sels solubles faite par ces auteurs dérive des travaux précédents. « *Nous nous sommes demandés si la préparation du bismuth dans les divers organes demeure identique si, au lieu*

d'injecter une solution huileuse, on administre une solution aqueuse de bismuth. »

Ils utilisèrent le citrate de bismuth ammoniacal et le cacodylate de bismuth qui furent introduits par voie veineuse.

Le foie et le rein sont également les organes qui fixent le plus de bismuth-métal, mais la teneur de bismuth-métal est supérieure dans le rein, sauf le cas où l'animal ne succomba pas à l'intoxication qui fut faite par le cacodylate de bismuth.

« Le foie retient une proportion de bismuth variant avec la rapidité de l'intoxication. Lorsque la dose du composé bismuthique est avérée toxique rapidement, le rein a été particulièrement touché et le taux d'urée sanguine augmente. »

L'étude de M. FABRE en collaboration avec M. A. OKAC concernant la répartition du bismuth-métal dans le sang et sa concentration vient heureusement appuyer les données dérivant des travaux précédents.

En effet, ayant injecté chez le lapin des préparations bismuthiques usitées en thérapeutique humaine (Quinby, Bivatol, Oléo-solmuth, Quinby soluble), ces auteurs ont pu mettre en évidence la teneur du sang et de ses éléments en bismuth-métal, ainsi que leur concentration desquelles il tire des directives importantes pour la thérapeutique bismuthique. Il montre que la teneur en bismuth-métal prédomine dans le plasma.

D'autre part, cette teneur en bismuth-métal du plasma, des globules et du sang subit des variations en rapport avec le degré d'intoxication et la préparation bismuthique employée.

Enfin, la concentration en bismuth-métal du sang,

du plasma et des globules passe par le même rythme que celle de leur teneur en bismuth-métal et est placée sous la même influence. « En règle générale, concluent ces auteurs, on peut noter que les préparations liposolubles de bismuth amènent une imprégnation plus rapide et plus profonde de l'organisme que les suspensions de sels insolubles.

« Par contre, les solutions aqueuses de bismuth n'amènent qu'une répartition uniforme du métal dans tous les tissus, sauf les organes d'élimination : rein, intestins qui rejettent rapidement la plus grande quantité du toxique injecté. »

Si l'opinion de M. LEVADITI qui rejeta catégoriquement les sels solubles en thérapeutique humaine semble par trop éclectique, celle de M. FABRE et de ses collaborateurs semble être par trop absolue.

En effet, n'est-ce pas purement illusoire de prendre comme base de la thérapeutique humaine des données purement expérimentales ?

D'autre part, peut-on rejeter d'emblée les sels solubles de la bismuthothérapie ? Nous ne le croyons pas. Partant de ce fait et d'accord avec certains auteurs et notamment avec M. GOUGEROT, nous souhaiterions plutôt d'avoir à notre disposition des préparations de sels bismuthiques solubles dont la teneur en bismuth-métal se rapproche le plus possible de sa dose thérapeutique qui, en fait, est infinitésimale comme l'ont montré certains travaux antérieurs (LEVADITI).

**

Les travaux de M. VON OETTINGEN offrent, vis-à-vis de la thérapeutique humaine, un intérêt plus important.

M. VON OETTINGEN voulant apporter des notions précises sur la destinée du bismuth lors de son introduction dans l'organisme, a fait une longue monographie des travaux antérieurs concernant l'étude tant clinique que scientifique de ce puissant antisypilitique auquel il apporte ses observations personnelles.

En réalité, quelles que soient nos connaissances sur les dérivés bismuthiques susceptibles d'être employés dans le traitement de la syphilis, il plane un profond mystère tant sur le mécanisme, que de la destinée et du mode d'action thérapeutique de ce puissant antisypilitique. Aussi les différents moyens d'investigation que nous avons à notre disposition ont été successivement mis en œuvre pour tenter d'apporter quelque lumière sur cet inconnu.

Ici, nous ne rapporterons que les conclusions de l'auteur. Pour plus de précisions, nous renvoyons aux travaux initiaux. Nous dirons cependant que les différentes recherches ayant pour but d'élucider la destinée du bismuth dans l'organisme ont abouti au même résultat.

Recherches sur l'absorption

1° « Les composés solubles dans l'eau, mais insolubles dans les tissus tels que le tartrate et les citrates, donnent naissance au point d'injection à des précipités qu'entoure une zone nécrotique revêtue elle-même d'une capsule fibreuse. Les produits solubles dans l'eau et les tissus restent en solution et sont rapidement absorbés sans provoquer une réaction notable. L'injection de composé insoluble mis en suspension dans l'huile peut s'accompagner d'un traumatisme très accusé. »

2° *Etude histologique.* — « Les composés dont le métal disparaît le plus vite sont ceux qui sont solubles dans l'eau et les tissus, viennent ensuite les produits hydro-solubles, mais insolubles dans les tissus, les suspensions aqueuses et huileuses, et enfin les solutions colloïdales de bismuth. »

3° *Recherches chimiques.* — « Les composés solubles dans l'eau et les tissus montrent l'absorption la plus rapide, puis vient celle des produits solubles dans l'eau et insolubles dans les tissus, en suspension huileuse. »

Recherches sur l'élimination

Elles portèrent successivement chez l'homme et chez les animaux. Elles furent faites avec les sels solubles et insolubles. Voici les conclusions de l'auteur :

« Plusieurs facteurs interviennent dans l'élimination du bismuth après injection intramusculaire, les plus importants sont la solubilité du produit et la nature du véhicule employé pour les émulsions. Dans le cas de composés solubles dans l'eau, l'excrétion est prompte, elle atteint une intensité maxima et décroît ensuite plutôt rapidement ; elle est plus lente si les mêmes composés sont mis en suspension huileuse. En suspension huileuse, les produits insolubles sont éliminés moins rapidement qu'en suspension aqueuse, et leur constitution chimique semble appuyer sur l'excrétion.

« C'est avec les solutions colloïdales de bismuth que celle-ci est plus lente. »

L'auteur conclut avec moins d'affirmative sur les recherches expérimentales effectuées sur les animaux :
« La plupart des doses administrées en injections intra-

musculaires sont de beaucoup supérieures à celles qu'utilise la thérapeutique. Quoique l'on ait noté dans quelques expériences une excrétion du bismuth semblable à celle qui s'observe chez l'homme, les diminutions considérables qu'elle présente peuvent être dues à des lésions rénales. L'effet toxique sur le rein des composés du bismuth a d'ailleurs été constaté. Il résulte des essais de certains auteurs que le métal des composés solubles dans l'eau est éliminé plus rapidement que celui qu'apportent les émulsions huileuses des produits insolubles. »

Recherches sur la distribution

Les différentes expériences ayant été faites à ce sujet donnent des résultats identiques dans lesquels intervient pour une grande part la solubilité du sel et son mode de préparation. Pour ce qui a trait à la teneur du sang en bismuth-métal, elle prédomine dans le plasma.

L'intérêt général qui se dégage de l'ensemble des travaux de M. VON OETTINGEN, c'est qu'il met en évidence les nombreux facteurs susceptibles d'intervenir, tant sur l'action thérapeutique du bismuth que sur le mécanisme de sa destinée dans l'organisme.

Ces facteurs, très variables, englobent : la solubilité et la non-solubilité d'un sel de bismuth, mais aussi son mode de préparation qui, certes, joue un rôle primordial dans l'action thérapeutique du bismuth. La concentration de la solution employée. Enfin, il importe de ne jamais négliger l'intérêt de la résistance du sujet.

EXPÉRIMENTATIONS

Au fur et à mesure qu'une science évolue, les travaux qui la constituent vieillissent et tombent dans l'oubli, d'où la nécessité d'apporter constamment des faits nouveaux.

Aussi, malgré les nombreux travaux dont nous avons donné au chapitre précédent un vague aperçu fait sur l'étude expérimentale et clinique de la bismuthothérapie, il nous a semblé que l'apport de nouvelles expériences touchant l'étude de la distribution du bismuth dans l'organisme présenterait un certain intérêt, tant au point de vue clinique que scientifique.

Nos travaux ont porté sur deux séries d'expériences qui ont été faites sur le lapin. Le sel de bismuth que nous avons employé est le tartrobismuthate double de sodium et de potassium en solution aqueuse à base d'extrait hépatique.

Une série d'expériences a été faite sur six lapins qui ont reçu chacun une seule injection intramusculaire de tartrobismuthate double de sodium et de potassium.

Une deuxième série d'expériences a été faite sur deux lapins qui ont été intoxiqués : l'un avec le tartro-bismuthate double de sodium et de potassium, l'autre avec du carboxyéthyl-méthyl-monoate-basique de bismuth en solution huileuse.

Destruction - Minéralisation des Organes

Dosage du bismuth

Pour la destruction des organes et le dosage du bismuth, nous avons manipulé d'après la méthode de M. VON OETTINGEN. Cependant, nous avons apporté la modification suivante : M. VON OETTINGEN conseille la destruction des organes avec un seul acide, soit acide nitrique, soit acide chlorhydrique. Nous avons procédé avec un mélange de deux parties d'acide nitrique et d'une partie d'acide chlorhydrique.

Mode de destruction des organes. — Les organes et le sang ont été préalablement desséchés dans le vide. Par ce procédé on obtient une poudre permettant une longue et parfaite conservation des organes, ainsi qu'une destruction plus facile par les acides que pour les organes frais.

Minéralisation des organes. — Une quantité de poudre (de 1 à 10 grammes) de l'organe desséché est mise à froid en contact avec 25 à 30 cc. du mélange de la solution nitro-chlorhydrique dans une fiole de Ehrlenmeyer. Ce traitement des organes se poursuit pendant plusieurs heures (12 à 24).

La fiole est ensuite chauffée progressivement au bain de sable, l'évaporation est compensée par l'addi-

tion successive de petites quantités de la solution nitro-chlorhydrique.

Au bout d'un temps variable (4 à 6 heures), il se forme une liqueur limpide indiquant que la destruction des matières organiques s'opère régulièrement. A ce moment, on finit leur destruction (matières grasses) par l'adjonction de petites quantités d'eau oxygénée à 20 volumes, on poursuit cette opération jusqu'à la formation de substances minérales. A ce moment, on évapore à sec en évitant toute surchauffe et en présence d'un excès de vapeurs nitreuses. On évite ainsi la formation de chlorure de bismuth.

Précipitation du bismuth. — Le résidu refroidi est repris par l'eau distillée acidifiée avec quelques gouttes d'acide nitrique.

A ce mélange on ajoute 5 à 6 centimètres cubes de la solution formo-iodurée ou liquide de fourneau :

Formiate de sodium	100 gr.
Iodure de potassium	15 gr.
Sulfite de soude cristallisé	2 gr. 5
Acide formique	2 gr. 5
Eau distillée	500 cc.

et une goutte de sulfate de quinine à 2 % qui précipite le bismuth à l'état de iodo-bismuthate de quinine. La solution ainsi obtenue est épuisée dans une boule à décanter par l'acétate d'éthyle en quantité suffisante pour extraire complètement l'iodo-bismuthate de quinine.

La solution d'iodo-bismuthate de quinine dans l'acétate d'éthyle est recueillie dans une capsule ou un cristalliseur à sec et évaporée au bain-marie.

Le résidu ainsi obtenu est repris par 2 ou 3 cc.

d'acide nitrique au 1/10, puis par quelques gouttes de liquide de fourneau et une goutte de sulfate de quinine pour reformer l'iodo-bismuthate de quinine.

Dosage du bismuth. — L'iodo-bismuthate de quinine est extrait à nouveau par l'acétate d'éthyle. La solution rouge ainsi obtenue est amenée à un volume connu (10 à 50 cc.) par addition d'acétate d'éthyle et le bismuth est dosé au photolorimètre Toussaint à cellule photo-électrique. Les dosages ont été effectués dans la région bleue du spectre, des essais antérieurs nous ayant montré que dans cette région du spectre les causes d'erreur provenant de la présence de petites quantités de métal étranger (Fe et Cu) sont réduites au minimum.

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Chaque lapin ayant reçu quatre centigrammes en une seule injection intramusculaire d'un sel hydro-soluble, a été sacrifié successivement une heure, six heures, douze heures, vingt-quatre, quarante-huit heures, soixante-douze heures après l'injection. Aucune manifestation touchant l'état général de chaque animal n'a été notée. Le sang de chaque animal était normal en quantité et en couleur. Aucune modification de poids des animaux n'a été notée, chaque animal ayant été pesé avant l'injection et avant d'être sacrifié. A l'autopsie, les viscères ont tous été trouvés indemnes de lésion pathologique. Aucune trace de la solution aqueuse n'a été trouvée dans le muscle au point de l'injection. Les animaux employés pour ces expériences étaient bien portants et n'avaient servi à aucune expérience antérieure.

N° 1. — *Lapin sacrifié une heure après l'injection.*
Le poids total de l'animal était de 2 kg. 350.

Organes	Poids de l'org. Frais	Poids de l'org. desséché	Poids de Bi en milligrammes totalité de l'organe
Foie	75 gr.	15 gr.	0,03
Reins	14 gr.	3 gr.	0,2
Cerveau	10 gr.	2 gr.	
Cœur	4 gr.	1 gr. 50	
Globules.		8 gr.	0,07
Sérum		4 gr.	0,03

En ramenant le poids de chaque organe à 100 gr.,
la quantité de bismuth-métal contenue dans 100 gr.
d'organe est :

Foie	Reins	Cerveau	Cœur	Globules	Sérum
0,05	0,015			0,06	0,05

N° 2. — *Lapin sacrifié six heures après l'injection.*
Le poids total du lapin était de 3 kgs 150.

Organes	Poids de l'org. frais	Poids de l'org. desséché	Poids de Bi en milligrammes totalité de l'organe
Foie	70 gr.	18 gr.	0,8
Reins	16 gr.	2 gr.	0,2
Cerveau	11 gr.	2 gr.	0,03
Cœur	5 gr.	1 gr. 50	0,03
Globules.		5 gr.	0,12
Sérum		3 gr.	0,07

Quantité de bismuth contenue dans 100 grammes
d'organe :

Foie	Reins	Cerveau	Cœur	Globules	Sérum
0,45	1	0,15	0,14	0,10	0,11

N° 3. — *Lapin sacrifié douze heures après l'injection.* Poids total du lapin : 2 kgs 100.

Organes	Poids de l'org. frais	Poids de l'org. desséché	Poids de Bi en milligrammes totalité de l'organe
Foie	80 gr.	10 gr.	0,02
Reins	18 gr.	2 gr.	0,01
Cerveau . .	14 gr.	2 gr.	0,02
Cœur	6 gr.	1 gr. 50	0,04
Globules. .		4 gr. 50	0 gr. 8
Sérum		3 gr. 50	0 gr. 6

Quantité de bismuth contenue dans 100 grammes d'organe :

Foie	Reins	Cerveau	Cœur	Globules	Sérum
0,02	0,05	0,9	0,25	0,8	1,2

N° 4. — *Lapin sacrifié vingt-quatre heures après l'injection.* Le poids total du lapin était de 1 kg. 900.

Organes	Poids de l'org. frais	Poids de l'org. desséché	Poids de Bi en milligrammes totalité de l'organe
Foie	65 gr.	15 gr.	0,38
Reins	10 gr.	4 gr. 10	1,5
Cerveau . . .	6 gr.	1 gr. 53	0,25
Cœur	6 gr.	1 gr. 20	0,05
Globules. . .		4 gr. 20	0,7
Sérum		4 gr.	0,3

Quantité de bismuth contenue dans 100 grammes d'organe :

Foie	Reins	Cerveau	Cœur	Globules	Sérum
0,25	3,75	1,6	0,42	0,7	0,7

N° 5. — *Lapin sacrifié quarante-huit heures après l'injection.* Le poids total du lapin était de 2 kgs 220.

Organes	Poids de l'org. frais	Poids de l'org. desséché	Poids de Bi en milligrammes totalité de l'organe
Foie	72 gr.	15 gr.	0,38
Reins	14 gr.	3 gr. 95	2
Cerveau	10 gr.	1 gr. 64	0,02
Cœur	8 gr.	1 gr. 22	0,01
Globules.		5 gr.	0,5
Sérum		3 gr. 54	0,2

Quantité de bismuth contenue dans 100 grammes d'organe :

Foie	Reins	Cerveau	Cœur	Globules	Sérum
0,25	5	0,12	0,07	0,5	0,4

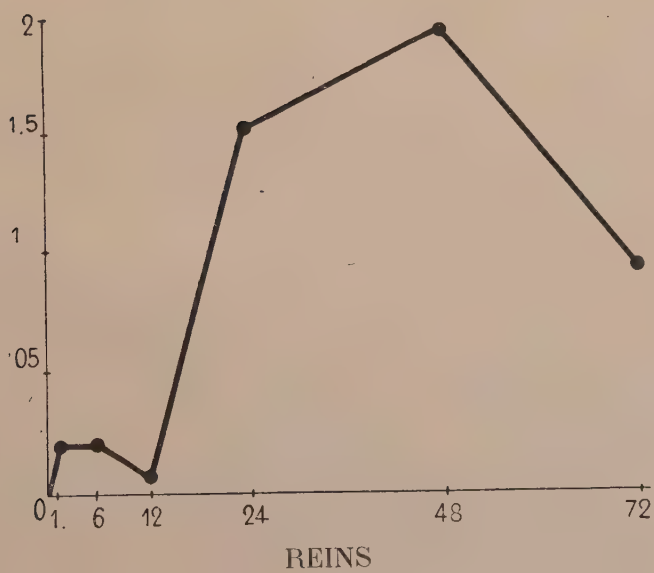
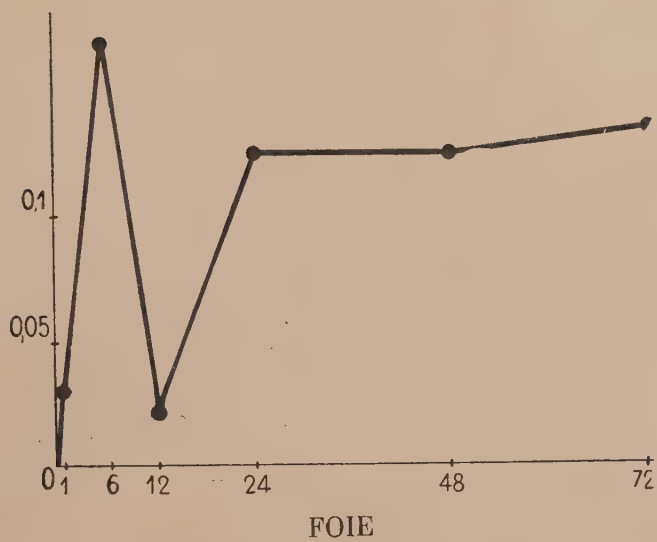
N° 6. — *Lapin sacrifié soixante-douze heures après l'injection.* Le poids total du lapin était de 2 kgs 250.

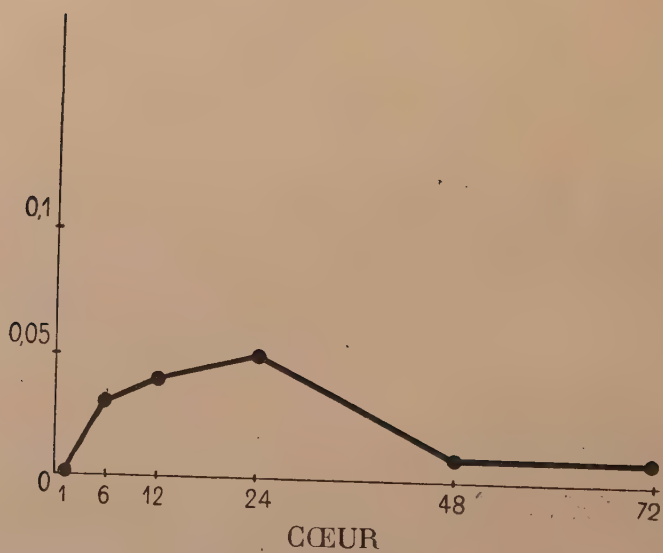
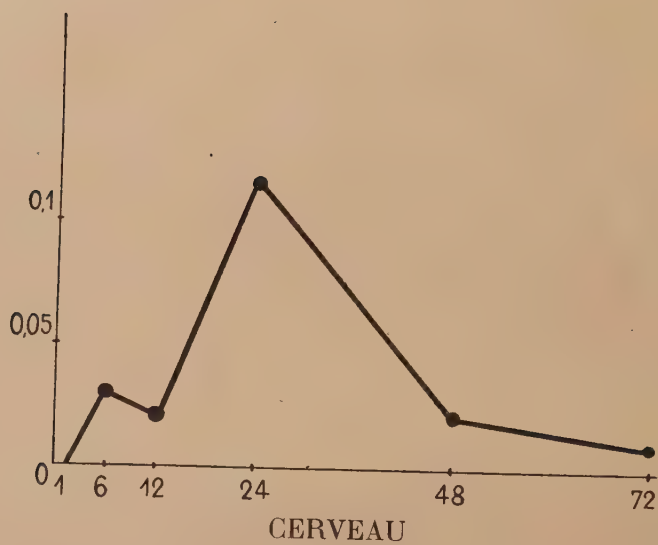
Organes	Poids de l'org. frais	Poids de l'org. desséché	Poids de Bi en milligrammes totalité de l'organe
Foie	80 gr.	15 gr.	0,45
Reins	15 gr.	3 gr.	0,6
Cerveau	10 gr.	2 gr.	0,01
Cœur	6 gr.	1 gr. 55	0,01
Globules.		5 gr. 52	0,7
Sérum		4 gr. 03	0,3

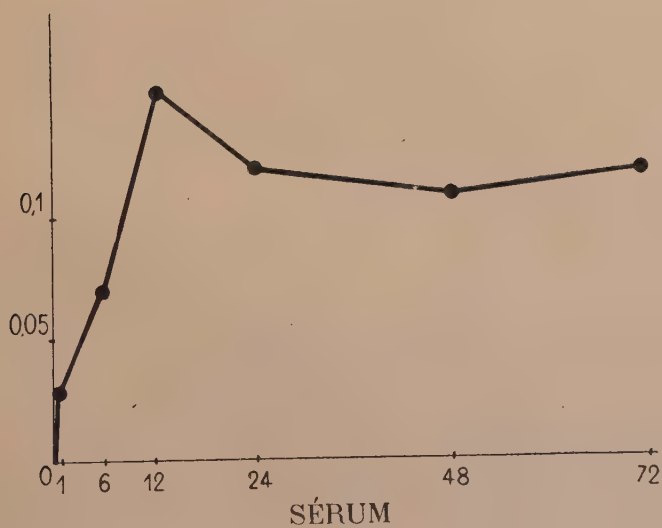
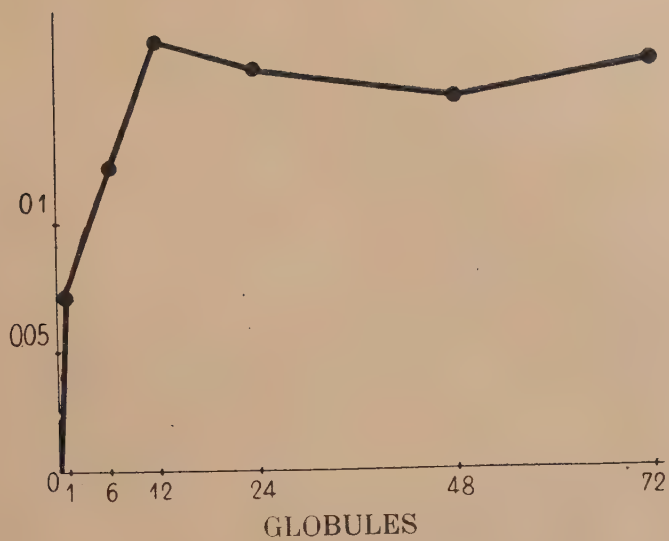
Quantité de bismuth contenue dans 100 grammes d'organe :

Foie	Reins	Cerveau	Cœur	Globules	Sérum
0,30	2	0,05	0,07	0,07	0,07

Les courbes suivantes permettent de se rendre compte de la variation de la teneur du bismuth-métal de chaque organe suivant les différentes étapes de l'expérience.







De cette première série d'expériences dérivent les conclusions suivantes :

1° *Une heure après une injection intramusculaire de 0,04 ctg. de bismuth-métal :*

On note que la teneur de bismuth-métal par rapport aux différents organes prédomine dans le rein. Par contre, si l'on considère la teneur en bismuth-métal par 100 gr. d'organe, elle est plus faible pour le tissu rénal que pour les tissus hépatique et sanguin.

Enfin, le bismuth-métal dans le sang prédomine sur les globules.

2° *Six heures après une injection de 0,04 ctg. de bismuth métal :*

Le foie est l'organe qui contient le plus de bismuth métal.

La quantité de bismuth-métal est plus grande pour les globules que pour le sérum.

Si l'on considère la teneur en bismuth-métal pour 100 grammes d'organe, c'est le tissu rénal qui en contient le plus.

3° *Douze heures après une injection intramusculaire de 0,04 ctg. de bismuth-métal :*

Les globules sanguins ont ici une teneur en bismuth-métal supérieure à tout autre tissu organique.

Si l'on considère la quantité de bismuth pour 100 grammes d'organe, c'est encore le sang qui en contient le plus.

4° *Vingt-quatre heures après une injection intramusculaire de 0,04 ctg. de bismuth-métal :*

La quantité de bismuth-métal prédomine dans le rein, puis dans la matière cérébrale. Cette prédominance existe dans ces deux organes pour la totalité de l'organe et pour 100 grammes de tissu.

5° *Quarante-huit heures après une injection intramusculaire de 0,04 ctg. de bismuth-métal :*

La teneur en bismuth-métal prédomine dans les mêmes organes que dans l'expérience précédente, mais elle atteint la quantité maxima.

6° *Soixante-douze heures après une injection intramusculaire de 0,04 ctg. de bismuth-métal :*

Le bismuth-métal domine dans le rein mais ici sa quantité semble décroître, car elle est moins importante que dans l'expérience antérieure.

D'autre part, la teneur pour 100 grammes de sang en bismuth-métal est maxima six heures après l'injection. Jusqu'à la douzième heure, le bismuth-métal est surtout fixé sur les globules. A partir de la douzième heure, le bismuth-métal prédomine dans le sérum. Ensuite la répartition devient égale et reste équivalente.

Le tissu hépatique contient le plus de bismuth à la sixième heure. A la douzième heure, sa teneur diminue considérablement, ce qui semble s'expliquer par l'augmentation du bismuth dans le sang. Puis la teneur du tissu hépatique va augmenter auprès vingt-quatre heures pour demeurer ensuite stationnaire.

La teneur de bismuth-métal dans le rein subit les variations suivantes. En effet, elle passe par un maxima à la sixième heure, atteint la quantité maxima à

la douzième heure puis subit un nouvel accroissement qui va en augmentant jusqu'à quarante-huit heures pour redescendre ensuite.

Le cœur et le cerveau ont une teneur en bismuth-métal maxima dans l'expérience où l'animal a été sacrifié vingt-quatre heures après l'injection.

Ici il convient de faire une remarque importante : c'est la quantité relativement importante de bismuth-métal fixé par le cerveau.

DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES

N° 7. — *L'un des lapins a reçu quotidiennement une injection intra-musculaire de 0,04 ctg. de bismuth-métal hydro-soluble (tartrobismuthate de sodium et de potassium) en solution aqueuse. La mort étant survenue le quatrième jour au début de l'intoxication, l'animal ayant eu quatre injections, a donc reçu seize centigrammes de bismuth.*

Le poids total et initial de l'animal était de 2 kilos 090.

La première injection fut faite le 21 avril. Durant les premières vingt-quatre heures, il ne survint aucun phénomène morbide concernant l'état général.

La deuxième injection eut lieu le 22 avril. Le soir de cette deuxième injection, l'animal ne mange pas, présente de la diarrhée. Le lendemain, 23 avril, il reçoit une nouvelle dose de quatre centigrammes de bismuth. L'animal est abattu, reste à la même place. Il ne mange pas, présente une diarrhée profuse et très fétide, un amaigrissement très marqué, celui-ci est appréciable à la vue et au toucher. Tremblement généralisé survenant au moindre mouvement. Parésie du train postérieur de l'animal.

Le 24 avril, l'état général est très mauvais. Diarrhée très abondante avec une fétidité extrême. Il existe une dyspnée avec période d'apnée. Tremblement général et spontané. Paralyse du train postérieur. Dilatation des pupilles. La mort est survenue sept à huit heures après la quatrième injection de bismuth qui fut faite malgré l'état général de l'animal.

A l'ouverture du cadavre, on trouve 2 ou 3 cc. de sang dont la coloration est normale. Un météorisme abdominal très marqué. Le rein est gros, congestionné à la coupe avec une pigmentation noirâtre intense dans la zone corticale. Le foie est très gros, lisse et régulier, il ne présente pas de modification de la coloration.

En résumé, l'animal ayant reçu d'emblée une dose massive de bismuth-métal en solution aqueuse, a présenté une intoxication bismuthique se traduisant par : troubles nerveux, tremblement, paralysie. Troubles gastro-intestinaux, inappétence totale et diarrhée profuse avec une Hépatonéphrite.

Organes	Poids de l'org. frais	Poids de l'org. desséché	Poids de Bi en milligrammes totalité de l'organe
Foie.	165 gr.	17 gr.	0,02
Reins	28 gr.	5 gr.	1,65
Cerveau	10 gr.	2 gr.	1
Cœur	16 gr.	2 gr.	0,01
Sang		2 à 3 cc.	3

Le peu de sang dont nous disposions ne nous a pas permis de faire la séparation parfaite des globules et du sérum, ce qui nous a obligé de manipuler sur cette totalité de sang.

Quantité de bismuth-métal pour 100 grammes d'organe :

Foie	Reins	Cerveau	Cœur	Sang
0,017	3,30	5	0,05	2

Conclusions. — Le rein est plus lésé que le foie. D'autre part, il contient une quantité de bismuth supérieure à celle du foie.

Mais surtout il importe de mettre en évidence le fait suivant : que c'est la substance cérébrale qui titre la quantité de bismuth la plus élevée.

N° 8. — *L'autre lapin a reçu une injection quotidienne intramusculaire de bismuth oléo-soluble.* La dose de chaque injection ayant été de huit centigrammes, l'animal ayant été sacrifié le quatrième jour après la première injection, a eu quatre injections ; il a donc reçu 32 centigrammes de bismuth-métal. Le poids initial de l'animal était de 1 kg. 625.

Durant toute la période de l'intoxication, aucun phénomène pathologique n'est venu troubler l'état général de l'animal. Seul survient un léger amaigrissement. En effet, l'animal a perdu 150 grammes du poids initial.

A l'ouverture du cadavre on trouve trois à quatre centimètres cubes de sang d'une pâleur extrême. On est surpris par la pâleur extrême des organes. Les reins sont petits, à la coupe, ils sont blancs, pâles décolorés. Ne présentent pas de pigmentation noirâtre. Les autres organes, à part leur pâleur, sont normaux, mais un peu atrophés.

En résumé, l'animal ayant été intoxiqué d'emblée par une dose massive de bismuth en solution huileuse,

présente, malgré une apparence extérieure floride, une anémie grave.

Organes	Poids de l'org. frais	Poids de l'org. desséché	Poids de Bi en milligrammes totalité de l'organe
Foie	50 gr.	12 gr.	0,04
Reins	9 gr.	3 gr.	0,37
Cerveau	8 gr.	2 gr.	0,02
Cœur	6 gr.	1 gr. 50	0,04
Sang.	3 à 4 cc.	1 gr. 20	0,15

Quantité de bismuth contenue dans 100 grammes d'organe.

Foie	Reins	Cerveau	Cœur	Sang
0,03	1,7	0,10	0,7	0,1

Conclusions. — Ce qui frappe le plus dans cette expérience, c'est le contraste entre le degré d'anémie et la quantité de bismuth-métal retrouvée dans les viscères et le sang.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Ce travail a été effectué dans le but de chercher à donner par l'expérimentation sur l'animal une base physiologique à la solution du problème qui divise les partisans des bismuthiques antisyphilitiques hydro et liposolubles.

Un premier groupe d'expériences qui nous a paru se rapprocher au maximum des conditions de la thérapeutique humaine permet par la mesure de la teneur bismuthique des différents viscères de une à soixante-douze heures après une seule injection intramusculaire de se rendre compte de l'absorption et de l'élimination d'un hydro-soluble (tartrate sodico-potassique).

Le deuxième groupe d'expériences conduit à comparer les phénomènes d'intoxication produits chez des lapins par un hydro-soluble et par un liposoluble, tous deux injectés à hautes doses, ont reçu une ampoule quotidienne par la même voie intramusculaire.

Il résulte du premier groupe d'expérimentations que :

1° L'absorption des hydro-solubles est très rapide.

2° L'élimination commence très précocement, une heure après l'injection, le tissu rénal est beaucoup plus riche déjà en bismuth que le tissu hépatique.

3° Le bismuth se fixe davantage et d'une manière constante sur le tissu rénal et non sur le tissu hépatique.

4° La teneur bismuthique est à son maximum au bout de :

12 heures dans le foie,
24 heures dans le sang,
72 heures dans le rein.

5° La fixation sur les globules étant au maximum douze heures après l'injection, va diminuer ensuite, mais très lentement.

Au contraire, la fixation sur le sérum maxima étant également douze heures après l'injection, baisse ensuite très rapidement, ce qui coïncide alors avec l'augmentation du bismuth dans le rein.

En résumé, absorption et élimination rapides qui :

1° Expliquent la possibilité de phénomènes d'intoxication précoce et massive avec des hydro-solubles de forte teneur bismuthique ;

2° Rendent suffisantes les petites doses thérapeutiques de bismuth pour obtenir une forte teneur bismuthique des différents viscères ;

3° Indiquent la possibilité et l'utilité de rapprocher de 72 heures environ les injections afin de tenir le sujet dans un état continu d'imprégnation bismuthique.

Du deuxième groupe d'expériences résultent :

Le danger d'intoxication (hépato-néphrite) par des doses subintrantes (quotidiennes) d'un bismuthique hydro-soluble : accumulation du bismuth spécialement dans le cerveau et dans le rein.

Le danger d'anémie grave (alors que les viscères,

foie en particulier, sont encore peu chargés de bismuth), par des injections trop rapprochées d'un bismuthique liposoluble. Cette anémie a manqué chez l'animal intoxiqué par l'hydrosoluble, sans doute du seul fait que l'excipient aqueux était à base d'extrait hépatique.

Telles sont les conclusions que nous croyons pouvoir faire ressortir de ce travail purement expérimental.

Vu : Le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu : Le Président de Thèse,
GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.



BIBLIOGRAPHIE

1. MASUCCI. — Delle malattie del naso (*Rossegna internazionale*, janvier 1889).
2. REYNOLD. — *American Journal of Pharm*, 58, N° 12.
3. BALZER. — *C. R. de la Société de Biologie*, juillet 1889, 41, p. 537.
4. SAUTON. — *C. R. de la Société de Biologie*, 1914, 17 janvier, 76, p. 66.
5. SAUTON et ROBERT. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1916, 30, p. 261.
6. LEVADITI. — Le bismuth dans le traitement de la syphilis (Masson, éd., 1924).
7. SAZERAC et LEVADITI. — Etude expérimentale de la toxicité du bismuth (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1922, 36, p. 1).
8. LEVADITI et S. NICOLAU. — Action du bismuth accrue par la présence d'extrait hépatique (*C. R. de l'Académie des Sciences*, 1923, 176, p. 1189).
9. LEVADITI et GIRARD. — *C. R. de l'Académie des Sciences*, 1925, t. 18, p. 407.
10. LEVADITI et S. NICOLAU, Mlle R. SCHOEW, M. A. GIRARD, Mlle Y. MANIN. — Mode de résorption et mécanisme d'action du bismuth dans la syphilis expérimentale (*Annales de l'Institut Pasteur*, juillet 1926, p. 541).

11. LEVADITI, V. SANCHI-BAZARRI, Mlles SCHOEWE et Y. MANIN. — Etude expérimentale du bismuth liposoluble (*Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 12 juillet 1928).
12. LEVADITI, A. VAISSEMAN, R. SCHOEWE, Mlle MANIN. — La diffusion du bismuth et sa pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (*Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 11 mai 1933).
13. FOURNIER et GUÉNOT. — Application du bismuth au traitement de la syphilis (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1922, 96, p. 14).
14. FOURCADE, JALOUSTRE et LUNAZ. — Etude toxicologique d'un oxyde hydraté de bismuth (*C. R. de la Société de Biologie*, 1922, 86, p. 815).
15. DIDRY. — Recherches expérimentales sur la toxicité des sels de bismuth (*Thèse de Paris*, 1922).
16. POMARET et DIDRY. — Mercure et bismuth : étude expérimentale de leur toxicité spirillicide et de leurs toxicités comparées (*Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 19 avril 1923).
17. LAFAY et F. FERRAND. — Elimination du bismuth injecté à l'état d'oxyde (*Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 12 mars 1925).
18. GOUGEROT. — Traitement de la syphilis en clientèle, 4^e ed.
19. CLÉMENT SIMON. — Traitement de la syphilis par le bismuth (*Journal médical français*, mars 1923).
20. MILJAN, RAVAUT, LORTAT-JACOB, CLÉMENT SIMON, etc... — Traitement de la syphilis par le bismuth (*L'Hôpital*, octobre 1936).
21. M. PINARD et ROBERT. — Etude des abcès bismuthiques (*Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 22 novembre 1925).
22. CLÉMENT SIMON, G. BRALEY, G. DEMOLY. — Essai de traitement de la syphilis par les injections de sels organiques de bismuth solubilisé dans l'huile (*Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 19 avril 1928).

23. FLANDIN et POUMMEAU-DELILLE. — Etude d'un iodure double de bismuth et de sodium soluble dans le traitement de la syphilis (*Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 10 janvier 1936).
24. CLÉMENT SIMON. — Nouvelle étape dans la thérapeutique bismuthique (*Bulletin médical*, 22 février 1936, N° 8).
25. E. LÉGER. — *Bulletin Soc. Chimique*, 1889, 50, 91.
26. FABRE et PICON. — Contribution à l'étude toxicologique du bismuth (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 16 sept. 1928, 8° éd., t. VIII ; 1^{er} octobre 1938 ; 1^{er} février 1929).
27. FABRE et OKAC. — Contribution à l'étude toxicologique du bismuth (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 8° série, t. XXXI, 1^{er} décembre 1932).
28. W. F. VON OETTINGEN, par L. CUNY. — Absorption, distribution et élimination du bismuth (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1^{er} août 1932, S. 8°, t. XVI ; 16 août 1932, S. 8°, t. XVI).

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	11
Evolution de la Bismuthothérapie	13
Querelle des sels solubles et des sels insolubles .	17
Expérimentations	31
Première série d'expériences	35
Deuxième série d'expériences	45
Conclusions générales	49
Bibliographie	53
